

Лариса Володимирівна Журавльова

Тетяна Сергіївна Бутова

Ірина Анатоліївна Волобуєва

(Харків, Україна)

БІОЛОГІЧНІ НАУКИ

(Генетика та цитологія)

АСОЦІАЦІЯ ГЕННОГО RVULL-ПОЛІФОРМІЗМУ ГЕНА РЕЦЕПТОРІВ ЕСТРОГЕНІВ *ESR1* З РИЗИКОМ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ І ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Людський геном на 99% складається з повторюваних некодованих послідовностей нуклеотидів, які є основою для нестабільності її геному (транслокацій, мутацій, поліморфізмів) та є поштовхом до еволюції людини [1]. Генетичний поліморфізм [гр. *genetikos* - відноситься до народження, походження; грец. *polys* – багато, *morphe* - вид, форма, образ] - різноманітність частот алелей гомозигот. Відмінності між алелями одного і того ж гена, як правило, полягають у незначних варіаціях його «генетичного» коду. Велику частку у генетичний поліморфізм вносять заміни одного нуклеотиду на інший і зміни числа повторюваних фрагментів ДНК, які здійснюються в усіх структурних елементах генома: екзонах, інтронах, регуляторних ділянках і т. д. Прояви генетичного поліморфізму полягають у наявності мільйонів відмінностей між людьми, які можна розділити на такі, що: а) фенотипично не виражені (поліморфні ділянки ДНК, які використовуються для ідентифікації особи молекулярно-генетичними методами та ін.); б) викликають фенотипічні відмінності, але не мають схильності до захворювання (колір волосся та ін.); в) які відіграють певну роль у патогенезі захворювання (при полігенних

хворобах); г) які відіграють основну роль у розвитку захворювання (при моногенних хворобах) [2].

Артеріальна гіпертензія і цукровий діабет 2 типу є відомими факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань [3]. Останні десятиріччя особлива увага приділяється дослідженням факторів кардіоваскулярного ризику та метаболічним порушенням, які збільшують ризик розвитку цукрового діабету 2 типу та серцево-судинних захворювань; ведуться дослідження з виявлення молекулярно-генетичної природи захворювань [4,5]. Нами було розглянуто асоціацію генного RvuII-поліформізму гена рецепторів естрогенів *ESR1* з ризиком розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) і цукрового діабету (ЦД) 2 типу.

Ген рецептора естрогенів альфа позначається як *ESR1*. Сінонімами до назви гена є *ER*, *ESR*, *ESRA*. Ген рецептора естрогенів альфа знаходиться на довгому плечі 6 хромосоми (локус q24-27). Він має 8 екзонів, 7 інтронів та займає більш ніж 140 кілобаз. У цьому гені виявлено кілька поліморфізмів. Нами розглянуто поліморфізм RvuII-поліморфізм (T-397C). Продукти його рестрикції позначають як Р або р RvuII сайту, де велика літера означає відсутність, а прописна - присутність сайтів рестрикції. При цьому поліморфізму відбувається заміна нуклеотиду тиміну (Т) на цитозин (С) у некодуючій області гена, яка зачіпає RvuII рестрикційний сайт. Частота розповсюдженості мутантного варіанта гена *ESR1* у європейській популяції: 42-45%. Мутація успадковується за аутосомно-домінантним типом, тобто з однаковою частотою зустрічається як у чоловіків, так і у жінок. Для розвитку захворювання досить успадкувати 1 мутантний варіант гена від одного з батьків. Ймовірність виникнення хвороби у дітей становить 50%. Функцією гена є кодування альфа рецептора гормонів естрогенів [6, 7].

Реалізація ефектів естрогенів залежить від концентрації естрогенів в крові, співвідношення статевих стероїдів, взаємодії молекул естрогенів зі специфічними рецепторами [8]. Рецептор естрогенів α вперше описаний у клітинах пухлини молочної залози [9] і клонований у 1986р. [10]. Естрогенові

рецептори, представлені у клітинах-мішенях репродуктивних і не репродуктивних органів: найбільша їхня кількість у матці, яєчниках, піхві, менша у плаценті, серці, судинах, кістках, головному мозку, молочних залозах, жировій тканині, шкіри, печінці. Рецептори α діють проліферативно [11, 12, 13]. Рецептор естрогену являє собою ліганд-індуцібельний внутрішньоклітинний транскрипційний фактор, який опосередковує більшість біологічних ефектів естрогенів на рівні регуляції генів [14, 15, 16]. Головним ендogenousним активатором рецептора естрогену є 17β -естрадіол [17], хоча існують й інші ліганди. Різні естрогені сполуки мають різні афінності зв'язування з рецептором. У експериментах ліганд-конкуренції спорідненість до зв'язування зменшувалася у наступному порядку: 17β -естрадіол > діетілстилбестрол > естріол > естрон > 5α -андростан-3 β ,17 бетадіол > тестостерон = прогестерон = кортикостерон = 5α -андростан-3 α [18].

Класична геномна дія естрогенів за допомогою ліганда за часом є повільною дією, бо потребує декілька годин, або, навіть, діб. Естрадіол, або інший ліганд, за допомогою пасивної дифузії проникає у цитоплазму клітини (бо гормони розчинні у ліпідному бішарі клітинної мембрани), переноситься у ядро клітини, де створює комплекс рецептор-ліганд, зв'язуючись із специфічним білком-рецептором, переводячи його з неактивної у активну форму. Активований стероїдно-рецепторний комплекс піддається конформаційним змінам, реагує з нуклеарним хроматином, ініціюючи процес транскрипції РНК, у результаті чого синтезуються специфічні білки, які беруть участь у регуляції різноманітних фізіологічних реакцій [19, 20, 21].

За даними огляду зарубіжної наукової літератури, PvuII поліморфізм гена *ESR1* пророкує розвиток ЦД 2 типу, може вплинути на рівень ліпідів і глюкози у сироватці крові у китайських жінок у постменопаузі [22] та у населення Ірану [23]. Дослідження серед іранських чоловіків показує, що поліморфізм гена *ESR1* асоціюється з ЦД 2 типу і глюкозою натще [24]. Але існує дослідження, у якому розподіл генотипів і частота мутантної алелі гена

ESR1 не показали ніяких істотних відмінностей між групами індійських жінок з цукровим діабетом 2 типу і без нього [25].

Також суперечливі дані досліджень щодо асоціації *RvuII*-поліморфізму гену *ESR1* з рівнем кров'яного тиску. Так, за даними зарубіжної літератури, даний поліморфізм асоціюється з низьким кров'яним тиском [6], але за результатами інших досліджень, навпаки - з високим кров'яним тиском і тільки у чоловіків [26], а Peter I. та співавтори виявили цю асоціацію як у жінок, так і у чоловіків [27], Kelly T. N. та співавтори довели роль гена *ESR1* у сольовій чутливості чоловіків і, як наслідок, у підвищенні артеріального тиску [28].

За даними доступної нам літератури маємо суперечливі дані щодо асоціації генного *RvuII*-поліморфізму гена рецепторів естрогенів *ESR1* з ризиком розвитку АГ і ЦД 2 типу; визначення розподілу генотипів гена *ESR1* серед хворих на поєднану патологію АГ і ЦД 2 типу не проводилося.

Нами було проведено дослідження 137 жінок у постменопаузі із Харківської області України: 30 пацієнток із ЦД 2 типу (1-ша група), 34 – із АГ 2-3 ступеня (2-га група), 42 – із ЦД 2 типу і АГ 2-3 ступеня (3-тя група) та 31 здоровий донор (контрольна група). Генотипи гена *ESR1* розподілилися наступним чином: гомозиготний ТТ генотип гену *ESR1* переважав у здорових донорів ($70,97 \pm 8,15\%$ ($n=22$)) у порівнянні з пацієнтами 1-ої групи ($10,00 \pm 5,48\%$ ($n=3$)), 2-ої групи ($8,82 \pm 4,86\%$ ($n=3$)) і 3-ої групи ($11,90 \pm 5,00\%$ ($n=5$)), показники були достовірні ($p < 0,05$). Гетерозиготний ТС генотип гену *ESR1* спостерігався у $56,67 \pm 9,05\%$ ($n=17$) у 1-ій групі, $67,65 \pm 8,02\%$ ($n=23$) у 2-ій групі, $61,90 \pm 7,49\%$ ($n=26$) у 3-ій групі і $12,90 \pm 6,02\%$ ($n=4$) у контрольній групі. Гомозиготний СС генотип гена *ESR1* був $33,33 \pm 8,61\%$ ($n=10$) у 1-й групі, $23,53 \pm 7,27\%$ ($n=8$) у 2-ій групі, $26,19 \pm 6,78\%$ ($n=11$) у 3-ій групі і $16,13 \pm 6,61\%$ ($n=5$) у контрольній групі. Відмінності гетерозиготного ТС генотипу гену *ESR1* у 2-ій і 3-ій групах достовірні ($p < 0,05$).

У нашому дослідженні частоти розподілу *RvuII* генотипу виявилися подібними з виявленими серед європейських популяцій. У жінок у постменопаузі хворих на АГ та з поєднаною патологією (АГ і ЦД 2 типу)

достовірно переважав гетерозиготний TC генотип поліморфізму T397C гена *ESR1*.

Виділення груп ризику по розвитку АГ і ЦД 2 типу на підставі певного генотипу має велике практичне значення. Встановлення асоціації захворювання з генетичним маркером дозволяє говорити про схильність до розвитку патологічного процесу і прогнозувати розвиток захворювань, а також проводити ранню їх діагностику.

Література:

1. Schlessinger D. Genes and translocations involved in POF // D. Schlessinger, L. Herrera, L. Crisponi et al. – Am. J. Med. Genet. – 2002. – Vol.111. – p.328-333.
2. База знань по биологии человека [Електронний ресурс].— Режим доступу: <http://humbio.ru>
3. Дороднева Е. Ф. Метаболический синдром // Дороднева Е. Ф., Пугачева Т. А., Медведева И. В. – Терапевтический архив.- 2002.- № 10.- С.7-12.
4. Сиренко Ю.Н. Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии // Сиренко Ю.Н. - Донецк: Издатель Заславский А.Ю. – 2011.- 288 с.
5. Купчинская Е.Г. Артериальная гипертензия у пациентов // Купчинская Е.Г., Волошина О.А., Лизогуб И.В. и др.– Здоров'я України. - 2010.- С.36-38.
6. Колекції експериментальних даних і літературних джерел [Електронний ресурс].— Режим доступу: <https://www.nextbio.com/b/authentication/login.nb>
7. База данных HGMD - Human Gene Mutation Database [Електронний ресурс].— Режим доступу: <http://gerontology-explorer.narod.ru>
8. Аганезова Н.В. Ассоциации проявлений предменструального синдрома в психоэмоциональной сфере с генным полиформизмом гена рецептора эстрогенов ER-1//Аганезова Н.В. МорозоваЕ.Б. ЧухловинА.Б. Корчагина З.В. – Журнал акушерства и женских болезней. –2011.–N 2.–С.14-20
9. Green S. Human oestrogenreceptor cDNA: sequence, expression and homology to verb // Green S, Walter P, Kumar V, et al. – A. Nature. – 1986. – Vol. 320 – p. 134–139

10. Kuiper G.G. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. // Kuiper G.G., J.M., Enmark E., Peltö-Huikko M. et al. – Proc Natl Acad Sci USA – 1996. – Vol. 93 – p. 134–139
11. Encyclopedia [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.statemaster.com/encyclopedia/Estrogen-receptor>
12. G. G. Kuiper. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary // G. G. Kuiper, E. Enmark, M. Peltö-Huikko, S. Nilsson, and J. A. Gustafsson – Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1996.– Vol. 93. –N 12. – p. 5925–5930
13. G. B. Tremblay. Cloning, chromosomal localization, and functional analysis of the murine estrogen receptor beta // G. B. Tremblay, A. Tremblay, N. G. Copeland et al. – Molecular Endocrinology. – 1997. – Vol. 11. – N 3 –p. 353–365
14. H. Gronemeyer. Transcription activation by estrogen and progesterone receptors. // H. Gronemeyer. – Annual Review of Genetics. – 1991. – Vol. 25. – p. 89–123
15. R. Kumar. The structure of the nuclear hormone receptors. // R. Kumar and E.B. Thompson Steroids. –1999. – vol. 64. – N 5. – p. 310–319
16. M. G. Parker. Transcriptional activation by oestrogen receptors // M. G. Parker. Biochemical Society Symposium. – 1998. – Vol. 63. – p. 45–50
17. Nilsson S. Mechanisms of estrogen action. // Nilsson S., Makela S., Treuter E. et al. – Physiol Rev. – 2001.– Vol.81. – p. 1535—1565.
18. G Kuiper Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary // G G Kuiper, E Enmark, M Peltö-Huikko, S Nilsson, and J A Gustafsson. – Proc Natl Acad Sci U S A. – 1996.– Vol.93. – N 12. – p. 5925–5930
19. Becherini L. Evidence of a linkage disequilibrium between polymorphisms in the human estrogen receptor alpha gene and their relationship to bone mass variation in postmenopausal Italian women // Becherini L., Gennari L., Masi L. et al. – Hum Mol Genet. – 2000. – Vol.9. – N 13. – p. 2043. – p. 2050.
20. Chiaffarino F. Reproductive factors, family history, occupation and risk of urogenital prolapse // Chiaffarino F., Chatenoud L., Dindelli M. et al. – Eur J Obste

Gynec Reprod Biol. – 2001. – Vol.82: . – p. 63—67

21. Reproductive factors, family history, occupation and risk of urogenital prolapse // Chiaffarino F., Chatenoud L., Dindelli M. et al. – Eur J Obste Gynec Reprod Biol. – 2001. – Vol.82. – p. 63—67
22. Huang Q. Estrogen receptor alpha gene polymorphism associated with type 2 diabetes mellitus and the serum lipid concentration in Chinese women in Guangzhou // Huang Q, Wang TH, Lu WS, Mu PW, Yang YF, Liang WW, Li CX. – Chin Med J (Engl). – 2006. – Vol.119. – N 21. – p. 1794-801
23. Mohammadi F. Association of Estrogen Receptor α Genes PvuII and XbaI Polymorphisms with Type 2 Diabetes Mellitus in the Inpatient Population of a Hospital in Southern Iran // Mohammadi F, Pourahmadi M, Mosalanejad M, Jamali H. et al. – Diabetes Metab J. – 2013. – Vol.37. – N 4. – p. 270-277
24. Meshkani R . Estrogen receptor alpha gene polymorphisms are associated with type 2 diabetes and fasting glucose in male subjects. Meshkani R, Saberi H. et al. – Mol Cell Biochem. – 2012. – Vol.359. – p. 225-233.
25. Ganasyam S.R. Association of Estrogen Receptor- α Gene & Metallothionein-1 Gene Polymorphisms in Type 2 Diabetic Women of Andhra Pradesh // Ganasyam SR, Rao TB, Murthy YS, Jyothy A, Sujatha M. – Indian J Clin Biochem. – 2012. – Vol. 27. – N 1. – p. 69-73
26. Ellis J.A. Sex-dependent association of blood pressure with oestrogen receptor genes α and β // Ellis JA, Infantino T, Harrap SB. – J Hypertens. – 2004. – Vol. 22. – p. 1127–1131
27. Peter I. Variation in estrogen-related genes and cross-sectional and longitudinal blood pressure in the framingham heart study // Peter I, Shearman AM, Zucker DR, Schmid CH, Demissie S, Cupples LA, Larson MG, Vasan RS, D'Agostino RB, Karas RH, Mendelsohn ME et al. – J Hypertens. – 2005. – Vol.23. – p. 2193–2200
28. Kelly T. N. Analysis of sex hormone genes reveals gender differences in the genetic etiology of blood pressure salt sensitivity: the Gen Salt study // Kelly T. N., Rebholz C. M., Gu D., Hixson J. E. et al. –Hypertens. – 2013. – Vol.26. – p.191–200.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор Журавльова Лариса Володимирівна

Відомості про авторів:

Журавльова Лариса Володимирівна, м. Харків, пр. Правди, 13, тел./факс +38(057) 705-66-59, e-mail: l.zhuravlyova@mail.ru, Харківський національний медичний університет, завідувач кафедри внутрішньої медицини №3, професор, доктор медичних наук.

Бутова Тетяна Сергіївна, м. Харків, вул. Роганська 130/3 кв. 181, тел.. +38 (099) 799-30-69, e-mail: tbutova@rambler.ru, Харківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №3, аспірант. **Потрібен електронний сертифікат.**

Волобуєва Ірина Анатоліївна, м. Харків, пр. Правди, 13, тел. +38 (057) 705-16-74, +38 (057) 700-32-17, e-mail: mgc@ukr.net, Харківський спеціалізований медико-генетичний центр, біолог лабораторії молекулярної діагностики. **Потрібен електронний сертифікат.**